Aus der Hautklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. W. Schneider

Prüfung der Wirkung gefäßabdichtender Medikamente bei verschiedenen Hauterkrankungen mit verminderter Kapillarresistenz

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Wolfgang Pampus
aus Essen

1970

Aus der Hautklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. W. Schneider

Prüfung der Wirkung gefäßabdichtender Medikamente bei verschiedenen Hauterkrankungen mit verminderter Kapillarresistenz

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Wolfgang Pampus
aus Essen

1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan : Professor Dr. med. J. Hirschmann
I. Berichterstatter : Professor Dr. med. H. Tronnier
2. Berichterstatter : Professor Dr. med. W. Schneider

Meinen Eltern
in Dankbarkeit
gewidmet

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Seite

I. Einleitung.....1

II. Einführung in das Thema.....2

I. Definition des Begriffes "Kapillarresistenz".....2

2. Die Abhängigkeit der Kapillarresistenz von körpereigenen und zugeführten Substanzen.....2

a) Vitamin C (L-Ascorbinsäure).....2

b) Pantothensäure.....4

c) Calcium.....4

d) Bioflavonoide.....5

e) Hyaluronidase.....5

f) Antihistaminika.....6

g) Hormone.....6

h) Kreislaufwirksame Medikamente.....7

i) Antikoagulantien.....7

III. Eigene Untersuchungen.....8

I. Verwendete Apparatur.....8

2. Verwendete Substanzen.....8

3. Versuchsgut und Anordnung.....10

IV. Auswertung der Ergebnisse.....11

I. Klinische Erprobung von Cebion-Tabletten.....11

2. Klinische Erprobung von Birutan-Tabletten.....12

3. Klinische Erprobung von CBC/X-Dragées.....14

4. Klinische Erprobung von Hespidon-Dragées.....15

5. Klinische Erprobung von Essentiale 303-Kapseln...17

6. Verlaufskontrolle ohne Gabe gefäßwirksamer Medikamente.....18

V. Diskussion der Ergebnisse.....19

VI. Zusammenfassung.....23

VII. Literaturverzeichnis.....25

I. EINLEITUNG

Es sind bis heute viele Medikamente entwickelt worden, die eine herabgesetzte Kapillarresistenz wieder normalisieren sollen. Dabei gibt es eine relativ einfache Methode, die es auch dem Praktiker erlaubt, ohne zusätzliche Hilfsmittel den Erfolg dieser Präparate zu beurteilen. Im Folgenden werden einige kapillarabdichtende Substanzen auf ihre Wirksamkeit geprüft.

II. EINFÜHRUNG IN DAS THEMA

1)Definition des Begriffes "Kapillarresistenz"

"Unter dem Begriff der Kapillarresistenz ist",nach Küchmeister(18),"die Widerstandskraft der Kapillarwand zu verstehen,mikroskopisch sichtbare,korpuskuläre Elemente in der Blutstrombahn zu halten.Sie wird"gemessen an der Durchlässigkeit der Kapillarwand für Erythrozyten während eines bestimmten Über- oder Unterdrucks."Die Kapillarfragilität,die Brüchigkeit der Kapillarwand,ist als Sonderform der Kapillarresistenzschwäche anzusehen(Thies 34).
Das Phänomen,daß das spontane Auftreten von Blutungen und die niedrige Kapillarresistenz nicht in strenger Abhängigkeit voneinander stehen,hatte schon Szent-Györgyi(2)beobachtet:"Es gibt Kranke mit sehr niedriger Kapillarresistenz, welche spontan fast nie bluten,während bei der Thrombopenie spontane Blutungen auch bei normaler Kapillarresistenz vorkommen."
Abzutrennen von dem Begriff der Kapillarresistenz ist die Kapillarpermeabilität,unter der"die Durchlässigkeit der Kapillarwand für Wasser mit echt und unecht gelösten Substanzen"zu verstehen ist(Küchmeister 18).

2)Die Abhängigkeit der Kapillarresistenz von körpereigenen und zugeführten Substanzen.

Eine Reihe von Stoffen hat Bedeutung für den Stoffaustausch durch die Kapillarwand,die aus den Endothelien,dem vorwiegend aus Chondroitinsulfat bestehenden interzellulären Zement und einer bindegewebigen Grundsubstanz(perikapillären Matrix)besteht.

a)Vitamin C (L-Ascorbinsäure)

Als gefäßabdichtend gilt das Vitamin C (L-Ascorbinsäure),das für die Synthese der perikapillären Matrix unentbehrlich ist. Bei Ascorbinsäuremangel verlieren die Zellen ihre Fähigkeit,

diese Matrix zu synthetisieren,die den physiologischen Zusammenhalt der Gewebe garantiert(Jeney u.Törö I6).Die Endothelien und die interzelluläre Kittsubstanz werden nach Lee und Lee(2I)von der Ascorbinsäure nicht beeinflußt.
Die Avitaminose C führt beim Skorbut des Erwachsenen,bzw.bei der Möller-Barlow-Erkrankung des Kindes,zu charakteristischen kapillären Blutungen.An der Haut treten zunächst in Verbindung mit follikulären Hyperkeratosen -eine Keratosis pilaris begünstigt nach Gottron(II)das Auftreten von Symptomen eines Vitamin C-Mangels- eine vermehrte Neigung zu Einwachsen der Haare und zu Akne auf;später kommt es dann zu den typischen skorbutischen Purpuraherden der Haut.
"Die im Skorbut auftretenden Störungen in der Bindegewebsbildung sind bedingt durch den Ausfall einer Ascorbinsäure-abhängigen Hydroxylierungsreaktion,der Prolin-Hydroxylierung." (Schneider u. Staudinger 3I).Abt und Mitarbeiter(I)hatten beobachtet,daß Bildung und Erhaltung des Faserproteins Kollagen, dessen wichtiger Bestandteil das Hydroxyprolin ist,von einem normalen Ascorbinsäurespiegel abhängig sind.Man fand an Stellen aktiver Kollagensynthese,z.B.in heilenden Wunden,besonders hohe Ascorbinsäurekonzentrationen(Robertson 28).Entsprechend ließ sich im beginnenden Skorbut des Meerschweinchens ein Abbau des in Granulomen frisch gebildeten Kollagens nachweisen (Gould I2).Durch Anhäufung von Mukopolysacchariden und Wasser kommt es dabei zum Auseinanderdrängen der kollagenen Fasern; die Zugfestigkeit des Gewebes nimmt ab.Prockop und Mitarbeiter(27)sowie Fujimoto u. Tamija(8)konnten mit Hilfe des Sauerstoffisotops ^{I8}O zeigen,daß zur Prolinhydroxylierung molekularer Sauerstoff erforderlich ist,und daß bei dieser Reaktion der Ascorbinsäure die Rolle eines Elektronendonators zufällt.
"Die Wirkung des Vitamins ist in vitro nicht spezifisch;sie kann durch andere Elektronendonatoren mit ähnlichen Eigenschaften,aber ohne antiscorbutische Wirkung ersetzt werden. Trotzdem ist im Scorbut nur L-Ascorbinsäure(bzw. L-Dehydro-

ascorbinsäure)imstande,die entsprechenden Symtome zu beheben. Diese Diskrepanz zwischen den in vitro- und in vivo-Versuchen wird auf die verhältnismäßig hohe Lipoidlöslichkeit der L-Dehydoascorbinsäure und die damit verbundenen besonders günstigen Verteilungseigenschaften im Organismus zurückgeführt." (Schneider und Staudinger 31)
Die gesteigerte Durchdringbarkeit der Interzellularbrücken läßt sich klinisch nach Göthlin(10)durch Kapillarresistenzmessungen nachweisen.Die klinische Verbindlichkeit dieses Testes wurde später zum Teil bestritten(Crandon u. Mitarbeiter 5),zum Teil auch bejaht(Stepp,Kühnau,Schröder 31).
Nach Franke(7)ist bei Patienten mit pathologisch verminderter Kapillarresistenz ohne sichtbare Zeichen von Skorbut oder Möller-Barlow-Erkrankung in der Kapillarresistenzprüfung durch Vitamin C-Gaben nur eine geringe oder gar keine Besserung zu erzielen.

b)Pantothensäure

Auch der Pantothensäure,die zu den Vitaminen der B-Gruppe gehört,wird eine kapillarabdichtende Wirkung zugeschrieben. Nach Untersuchungen von Gábor(9)erhöht oral verabreichtes Calciumpantothenat langfristig die Kapillarresistenz.Das Prinzip wird in der direkten Wirkung auf die Nebennieren gesehen, wodurch die Glucocorticoide vermehrt produziert werden und in die Blutbahn gelangen.

c)Calcium

Calciumsalze führen nach Meyer(25)sowie Chiari und Januschke(3)zu einer verminderten Permeabilität der Zellmembranen. Es stellte sich heraus,daß besonders allergisch bedingte Steigerungen der Kapillardurchlässigkeit durch Calciumgaben gebessert wurden.Die Wirkung des Calciums wurde über die Gewebsentquellung verstanden.Hartmann(14)nahm ebenfalls

einen kapillarabdichtenden Effekt im Sinne einer Verminderung der Kapillarpermeabilität an, konnte aber keinen Einfluß auf die Kapillarresistenz feststellen.

d)Bioflavonoide

1936 beschrieben Szent-Györgyi u.Mitarbeiter(2)das aus der Zitrone isolierbare Citrin oder Vitamin P(Antipermeabilitätsvitamin), das sich in der Folge als Komplex von Bioflavonoiden, den sogenannten P-Substanzen aufgliedern ließ.Nach Ruszyák und Benko(30)ist unter Vitamin P-Mangel die Kapillarresistenz vermindert,ohne daß manifeste Blutungen auftreten.Rutin,ein Flavon-Glykosid,läßt sich aus Tabakspflanzen u.a.leicht gewinnen(Griffith u.Mitarbeiter 13)und wirkt nach Shanno(32) wie die übrigen sogenannten P-Substanzen.
Clark und Mac Kay(4)nehmen auf Grund ihrer Untersuchungen an, daß dem Rutin keine physiologische Bedeutung zukommt,so daß sie seine Vitaminnatur anzweifeln.Auch für Møller(26)ist der therapeutische Wert des Rutin oder verwandter Vitamin P-Präparate sehr zweifelhaft.
Den Angriffspunkt der Bioflavonoide stellt nach Levitan(22) die Hyaluronidase dar.Hübner zeigte,daß die Wirkung des Hesperidins(Hesperitin-Rutinosid durch Phosphorylierung wasserlöslich gemacht)in einer Hemmung der Hyaluronidase-Aktivität liegt.

e)Hyaluronidase

Die Hyaluronidase gehört zu einer Reihe von Enzymen,die die "Kohlenhydratgruppen des extraendothelialen Kapillarwandanteils in ihrer chemischen und physikalischen Beschaffenheit beeinflussen und die Kapillarmembran im Sinne einer Durchlässigkeitserhöhung"verändern(Kühnau 20).
Die Hyaluronidase greift in erster Linie die aus Hyaluronat bestehende perikapilläre Matrix an und bewirkt deren Auflocke-

rung. Der hohe Gehalt des Blutserums an wirksamen Hyaluronidase-Inhibitoren hat offenbar die Aufgabe, die physiologische Rolle der Serum-Hyaluronidase auf ein Minimum zu beschränken. Aber schon banale Infektionen können eine Anreicherung der Hyaluronidase im Kapillargebiet bewirken (Elster u. Mitarbeiter 6). Chronische Entzündung der Haut bewirkt einen Anstieg des Enzyms auf das Vierzigfache der Norm (Mayer 23).

f) Antihistaminika

Einige Substanzen aus der Gruppe der Antihistaminika, wie Pyribenzamin, Benadryl und Antistin sind nach Elster und Mitarbeitern (6) sowie Mayer und Kull (24) starke Inhibitoren der Hyaluronidase und wirken kapillarabdichtend. Weiterhin gehören die o-Polyphenole, zu denen die oben erwähnten, in der Pflanzenwelt weit verbreiteten Flavonoide gehören, zu den Anti-Hyaluronidasen.

g) Hormone

Auch das endokrine System, in erster Linie die Nebenniere, spielt für die Durchlässigkeit der Kapillarwand eine wesentliche Rolle. Nach Zweifach und Mitarbeitern (35) verlieren die Endothelien beim Fehlen von Adrenalin ihren Turgor. Sie verändern ihre Gestalt und lassen Membranschäden erkennen, die zum Auftreten von Petechien führen. Ein weiterer Effekt des Adrenalins besteht nach Meinung der oben genannten Autoren darin, daß es schon in großer Verdünnung einen Spasmus der präkapillären Sphinkteren hervorruft und dadurch passiv eine Verengerung der Kapillaren mit Schrumpfung und Verdichtung ihrer Membran hervorruft.
Auch dem Cortison und den ihm verwandten 11-Hydroxysteroiden kommt ein kapillarabdichtender Effekt zu. Es scheint erwiesen (Robson u. Mitarb. 29), daß Cortison die perikapillä-

ren Scheiden und den interendothelialen Zement im Sinne einer ihrem Wesen nach ungeklärten unmittelbaren Abdichtung beeinflußt.

h)Kreislaufwirksame Medikamente

Schon I94I konnten Knoll,Wilbrandt und Wyss(7)kurzfristige Resistenzveränderungen durch kreislaufwirksame Medikamente wie Histamin,Dihydroergotamin,Nikotinsäure u.a.nachweisen. Den Angriffspunkt dieser Substanzen sahen sie in der Arteriolenmuskulatur,deren Kontraktur ein Absinken des Druckes,deren Erschlaffung eine Steigerung des Druckes in den Kapillaren bewirkte.Die Autoren konnten zeigen,daß die Kapillarresistenz bei Gabe gefäßerweiternder Mittel sinkt,während sie nach Absetzen der Medikamente wieder ansteigt.

i)Antikoagulantien

Auch unter Antikoagulantientherapie kommt es zu einer geringen Herabsetzung der Kapillarresistenz(Thies 34).Der Autor untersuchte dieses Phänomen bei schnellwirkenden Antikoagulantien wie Heparinen(Liquemin),Heparinoiden(Thrombocid) und seltenen Ersen(Thrombodyn),deren gerinnungshemmender Effekt nur kurz war.Nach Abklingen der Medikamentenwirkung ging auch die Kapillarresistenz zur Norm zurück.Er erklärte diesen Effekt vor allem durch eine Kapillarerweiterung und eine geringe Druckdifferenz,die die oben genannten Substanzen hervorrufen.Auch nach Gabe von Cumarinderivaten kommt es zu einer kurzfristigen Herabsetzung der Kapillarresistenz, so daß Thies annahm,daß es auch dabei zu einer Gefäßerweiterung kommt.

III. E I G E N E U N T E R S U C H U N G E N

I)Verwendete Apparatur

Die Kapillarresistenz wurde mit dem Kapillarresistometer nach Küchmeister und Schärfe(I9)geprüft.Dieses tragbare Gerät besteht aus einer Vakuumpumpe,einem Vakuummeter und einer kleinen Plastikglocke,auf die über einen Gummischlauch ein regulierbarer Unterdruck übertragen werden kann.Die Plastikglocke kann an jeder beliebigen Körperstelle aufgesetzt werden.

2)Verwendete Substanzen

Es wurden verschiedene Pharmaka auf ihre Wirksamkeit bei verminderter Kapillarresistenz geprüft(siehe Tabelle I). Reine Vitamine enthalten die Präparate I und 2.Cebion enthält synthetisch gewonnenes reines,kristallisiertes Vitamin C(L-Ascorbinsäure),das nach Angaben der Firma dem natürlichen Vitamin C völlig gleichkommt.
Rutin,das Rhamnoglykosid des Quercetins,gehört zu den P-Faktoren oder Bioflavonoiden,die auch im Präparat 3 enthalten sind.Präparat 4 ist ein Kombinationspräparat,das außer Flavonderivaten(Trihydroxyaethylrutin und Hesperidin-Methylchalkon)noch Aesculin,ein Cumaringlycosid mit gleichfalls Vitamin P-artiger Wirkung,Vitamin K(2-Methyl-I,4-Naphtochinon)und Vitamin C enthält.Präparat 5 enthält essentielle Phospholipide,die über ihre Wirkung auf den Leberstoffwechsel die Normalisierung einer vorher gestörten Blutgerinnung erzielen sollen.

Tabelle I

Geprüfte Präparate, Zusammensetzung nach Angaben der Hersteller

Spezilitäten-name, Firma	Zusammensetzung pro Tablette, bzw. Dragée
1) Cebion (Merck)	L-Ascorbinsäure (500mg pro Kautablette)
2) Birutan (Merck)	Rutin (50mg pro Tablette)
3) CBC/X (Madaus)	nicht eindeutig chemisch definiert, u.a. Bioflavonoide
4) Hespidon (Robisch)	pro Dragée: 20mg Trihydroxyaethylrutin 15mg Hesperidin-Methylchalkon 2mg Aesculin 70mg L-Ascorbinsäure 5mg Vitamin K
5) Essentiale 303 (Nattermann)	pro Gelatine-Kapsel: 175mg "essentielle" Phospholipide=EPL-Substanz (Wirkprinzip: Cholinphosphorsäurediglyceridester natürl. Herkunft mit überwiegend ungesättigten Fettsäuren, speziell Linolsäure (ca. 70%), Linolen-u. Ölsäure), 3,3mg Vit. E-acetat 3mg Vitamin B_1 3mg Vitamin B_2 15mg Nicotinsäureamid 3mg Vitamin B_6 0,003mg Vitamin B_{12}

3)Versuchsgut und Anordnung

Die Präparate I-4(siehe Tabelle I)wurden an Patienten der Hautklinik der Universität Tübingen erprobt,die außer ihrer Hauterkrankung eine herabgesetzte Kapillarresistenz aufwiesen.Bei den Patienten,denen das Präparat 5 verabreicht wurde, bestand außer einer Hautaffektion und einer gesteigerten Kapillarfragilität ein Leberschaden mit über die Norm erhöhten Serum-Glutamat-Pyruvat- und Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminasen(SGPT und SGOT).Außer in einem Fall von Schönleinscher Purpura bluteten die Patienten nicht spontan.Die Patienten erhielten jeweils eines der Präparate I-5 über sieben Tage,wobei am 3.,5.und 7.Tag der Medikation die Kapillarresistenz erneut geprüft wurde.Während der Zeit der Medikation wurden die Patienten außerdem noch extern behandelt;eine innere Therapie unterblieb während dieser Zeit,um von vornherein eine eventuelle Beeinflussung der Ergebnisse auszuschließen.
Die verminderte Kapillarresistenz wurde mit dem Kapillarresistometer nach Küchmeister und Schärfe(I9)bestimmt.Die Saugglocke wurde jeweils am rechten Oberarm des Patienten,etwa 3cm proximal der Ellenbeuge,angesetzt.Die Haut des Oberarms wurde vor Beginn des Versuchs angefeuchtet,um eine bessere Haftung der Saugglocke zu erreichen.Es wurde ein konstanter Saugdruck von I50 mm Hg über I5 Minuten eingestellt;abgelesen wurde I5 Minuten nach Abnahme der Saugglocke,nachdem ein eventuell aufgetretenes Erythem verblaßt war.Therapiert wurden solche Patienten,die,unter Vernachlässigung der durch Reibungskräfte hervorgerufenen Randpetechien,mehr als 20 Petechien unter der Saugglockenfläche aufwiesen,nachdem in einer früheren Dissertation Werte bis zu 20 Petechien bei oben genannten Parametern als normal erkannt worden waren.

IV. AUSWERTUNG DER ERGEBNISSE

I)Klinische Erprobung von Cebion-Kautabletten(Merck)

Dosierung:3x500mg/die

Testbedingungen:Saugdruck I50 mm Hg;I5 Minuten

Tabelle 2

Pat.	Art der Erkrankung	Petechienzahl vor	nach3 Cebion-Gabe	5	7Tagen	
I)	Seborrhoisches Ekzem	30	22	I8	I2≙ 40,0%	
2)	"	40	35	29	I5≙ 37,5%	
3)	Stauungsdermatose	26	I8	20	6≙ 23,8%	
4)	Ulcus cruris	40	38	22	20≙ 50,0%	
5)	Psoriasis, seb.Form	37	40	42	34≙ 9I,8%	des Ausgangswertes
6)	Akne conglobata	25	20	2I	23≙ 92,0%	
7)	"	40	37	35	39≙ 97,5%	
8)	"	2I	I9	I8	22≙I04,7%	
9)	Akne vulgaris	30	3I	29	33≙II0,0%	
I0)	Psoriasis vulgaris	26	30	33	34≙I30,7%	
	Mittelwerte	3I,5	29,0	26,7	23,8	
	Mittlere Streuung	6,6	8,2	7,7	9,9	

Die Cebion-Tabletten wurden von den I0 Patienten gut vertragen.Es traten während der Zeit der Einnahme keine Nebenwirkungen oder Unverträglichkeitserscheinugen auf.Bei den Patienten I-4 gingen die pathologisch erhöhten Petechienwerte auf Normalwerte zurück,während bei den Patienten 5-9 während der Medikation die Petechienzahlen um den Ausgangswert schwankten.Patient I0 zeigte trotz Cebion-Gaben eine weitere Verminderung seiner Kapillarresistenz.-
Im Durchschnitt gingen die Petechienzahlen um 22,2%zurück.

2)Klinische Erprobung von Birutan-Tabletten(Merck)

Dosierung:4xI Tablette(50mg)/die

Testbedingungen:Saugdruck I50 mm Hg;I5 Minuten

Tabelle 3

Pat.	Art der Erkrankung	Petechienzahl vor	nach 3 Birutan-Gabe	5	7Tagen	
I)	Erythema exsud.multif.	35	55	I0	5≙ I4,3%)	
2)	Seb.Ekzem u. urtik.Reaktion	25	6	3	5≙ 20,0%)	
3)	Akne conglobata	29	I4	I2	I9≙ 65,5%)	
4)	Stauungsdermatose mit Whitfield-Streuung	80	40	67	73≙ 9I,2%)	des Ausgangswertes
5)	Urticaria	25	20	25	23≙ 92,0%)	
6)	Dyshidrotisches Ekzem	45	23	30	40≙ 88,9%)	
7)	"	34	26	32	30≙ 88,2%)	
8)	"	32	43	40	4I≙I28,I%)	
9)	Seb.Ekzem,Stauungsdermatose	40	70	70	65≙I62,5%)	
I0)	Psoriasis vulgaris	42	65	70	70≙I66,7%)	
	Mittelwerte	38,7	36,2	35,9	37,I	
	Mittlere Streuung	II,6	20,4	22,9	23,0	

Die Birutan-Tabletten wurden von allen I0 Patienten gut vertragen.Während der Zeit der Einnahme traten keine Nebenwirkungen oder Unverträglichkeitserscheinungen auf.Bei den Patienten I-3 gingen die vorher pathologisch erhöhten Petechienwerte während der Medikation auf Normalwerte zu-

rück,während bei den Patienten 4-7 die Petechienwerte um den Ausgangspunkt schwankten.Patient 8 zeigte unter der Birutan-Therapie einen leichten Anstieg seiner Petechienwerte,während sich die Kapillarresistenz der Patienten 9 und 10 erheblich verminderte.-Im Durchschnitt gingen während der Medikation die Petechienzahlen um 8,26% zurück.

3)Klinische Erprobung von CBC/X-Dragées(Madaus)

Dosierung: 4x2Dragées/die

Testbedingungen:Saugdruck I50 mm Hg;I5 Minuten

Tabelle 4

Pat.	Art der Erkrankung	Petechienzahl vor	nach3 CBC/X-Gabe	5	7Tagen	
I)	Porphyria cutanea tarda	45	30	35	32 ≙ 7I,I%	des Ausgangswertes
2)	Morbus Darier	26	25	23	I9 ≙ 73,I%	
3)	Ulcera cruris	90	87	63	80 ≙ 88,9%	
4)	Psoriasis vulgaris	55	42	40	32 ≙ 9I,4%	
5)	Erythema exsudat.multiforme	53	39	54	50 ≙ 94,3%	
6)	Kontaktekzem	75	70	68	73 ≙ 97,3%	
7)	Purpura Schönlein	50	48	52	50 ≙Ioo,0%	
8)	Porphyria cutanea tarda	30	27	35	32 ≙I06,7%	
9)	Psoriasis vulg., seb. Form	45	50	30	49 ≙I08,9%	
I0)	Psoriasis vulgaris	50	65	63	90 ≙I80,0%	
	Mittelwerte	49,9	48,3	46,3	50,7	
	Mittlere Streuung	I5,2	I7,5	I5,2	20,2	

Die CBC/X-Dragées wurden von 9 der I0 Patienten gut vertragen;bei einem Patienten wurde das Medikament wegen auftretender Unverträglichkeitserscheinungen(Diarrhoen)vorzeitig abgesetzt.Bei den Patienten I-9 schwankten die Petechienzahlen um den Ausgangswert,bei Patient I0 nahm die Kapillarfragilität erheblich zu.-Im Durchschnitt nahmen die Petechienzahlen um I,I7% zu.

4)Klinische Erprobung von Hespidon-Dragées(Robisch)

Dosierung: 3 x 2 Dragées/die

Testbedingungen:Saugdruck I50 mm Hg;I5 Minuten

Tabelle 5

Pat.	Art der Erkrankung	Petechienzahl vor	nach 3 Hespidon-Gabe	5	7Tagen	
I)	Purpura Werlhoff	90	38	I8	I9 ≙ 2I,I	des Ausgangswertes
2)	Kontaktekzem	70	65	40	I5 ≙ 2I,4%	
3)	Akne conglobata	70	55	40	37 ≙ 52,9%	
4)	Stauungsdermatose	50	45	25	35 ≙ 70,0%	
5)	Ectodermosis pluriorificialis	38	20	35	30 ≙ 78,9%	
6)	Urticaria	3I	30	25	27 ≙ 87,I%	
7)	Dyshidrotisches Ekzem	50	80	50	45 ≙ 90,0%	
8)	Stauungsdermatose	55	62	50	55 ≙I00,0%	
9)	Seb.-mikrobielles Ekzem	40	50	55	50 ≙I25,0	
I0)	Adalinexanthem,Purpuraform	Zusammenfließendes Erythem	Keine Intensitätsabnahme des Erythems			
	Mittelwerte	54,9	47,2	37,6	34,8	
	Mittlere Streuung	I6,4	I7,0	II,8	I2,0	

Die Hespidon-Dragées wurden von den I0 Patienten gut vertragen.Es traten während der Zeit der Einnahme keine Nebenwirkungen oder Unverträglichkeitserscheinungen auf.Die Petechienwerte der Patienten I und 2 gingen während der Medikation auf Normalwerte zurück.Die Kapillarresistenz

der Patienten 3 - 7 stieg zwar etwas an,jedoch blieben ihre Petechienwerte oberhalb der Norm. Patient 8 zeigte keine Beeinflussung seiner Kapillarfragilität,während bei Patient 9 die Kapillarresistenz witer abnahm.Bei dem Patienten IO gingen während der Hespidongaben als alleiniger Therapie die Effloreszenzen seines Adalinexanthems zurück,während das durch die Saugglocke provozierte Erythem in Folge stark pathologisch verminderter Kapillarresistenz unverändert bestehen blieb.-Unter der Therapie nahmen die Petechienzahlen im Durchschnitt um 28,I8% ab.

5)Klinische Erprobung von Essentiale 303-Kapseln(Nattermann)

Dosierung: 3 x 2 Kapseln/die

Testbedingungen:I50 mm Hg;I5 Minuten

Die untersuchten Parienten wiesen einen Leberschaden auf.Ihre GOT- und GPT-Werte im Serum waren pathologisch erhöht.

Tabelle 6

Pat.	Art der Erkrankung	Petechienzahl vor Essentiale 303-Gabe	nach 3 Tagen	5 Tagen	7 Tagen	
I)	Psoriasis vulgaris	35	20	I5	8 ≙ 22,9%	des Ausgangswertes
2)	Rosacea,Porphyrie	30	25	28	I6 ≙ 53,3%	
3)	Druckporphyrie	35	40	I7	22 ≙ 62,9%	
4)	Prurigo simplex subacuta	65	50	60	62 ≙ 95,4%	
5)	Psoriasis vulgaris	24	26	22	27 ≙II2,5%	
Mittelwerte		37,8	34,2	28,4	27,0	
Mittlere Streuung		I3,6	II,2	I5,8	I7,5	

Die Essentiale 303-Kapseln wurden von den 5 Patienten gut vertragen.Es traten während der Zeit der Einnahme keine Nebenwirkungen oder Unverträglichkeitserscheinungen auf.Bei den Patienten I und 2 gingen die vorher patnologisch erhöhten Petechienwerte zur Norm zurück.Patient 3 zeigte einen Anstieg seiner Kapillarresistenz,jedoch blieb diese unterhalb der physiologischen Norm.Bei den Patienten 4 und 5 schwankten die Petechienzahlen um den Ausgangswert.-Im Durchschnitt gingen die Petechienwerte während der Medikation um 30,6% zurück.

6)Verlaufskontrolle ohne Gabe gefäßwirksamer Medikamente

Testbedingungen:I50 mm Hg;I5 Minuten

Tabelle 7

Pat.	Art der Erkrankung	Petechienzahl auf dem Höhepunkt der Erkrankung	Petechienzahl im abklingenden Stadium	Petechienzahl im klinisch geheilten Stadium
I)	Seborrhoisches Ekzem	35	22	I4 ≙ 40,0%
2)	"	45	30	I8 ≙ 40,0%
3)	"	26	20	I2 ≙ 46,2%
4)	"	28	20	I5 ≙ 53,6%
5)	"	27	39	I8 ≙ 66,7%
6)	"	25	35	I4 ≙ 56,0%
7)	Akne conglobata	28	25	I5 ≙ 53,6%
8)	"	24	20	I3 ≙ 54,I%
	Mittelwerte	29,8	26,4	I4,9
	Mittlere Streuung	5,9	7,I	I,9

des Ausgangswertes

Die Kapillarresistenz der Patienten wurde in den ersten Tagen ihrer stationären Aufnahme,während ihrer Behandlung mit externen,nicht gefäßwirksamen Medikamenten und im klinisch geheilten Stadium kurz vor ihrer Entlassung gemessen.Die Tabelle zeigt,daß die Kapillarresistenz der untersuchten Patienten während des klinischen Aufenthaltes anstieg.Allerdings blieben ihre Petechienzahlen leicht erhöht.Die Patienten 5 und 6,deren Werte zwischenzeitlich anstiegen,zeigten eine akute Exacerbation ihres Ekzems.-Im Durchschnitt gingen die Petechienzahlen um 48,72% zurück.

V. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Es wurden insgesamt 53 Patienten der Hautklinik Tübingen untersucht, die außer ihrer Hauterkrankung eine verminderte Kapillarresistenz aufwiesen. Davon wurden 45 mit nach Angabe der Firmen gefäßwirksamen Medikamenten behandelt, während bei 8 Patienten der Verlauf der Kapillarresistenzwerte ohne medikamentöse Beeinflussung kontrolliert wurde.

a) IO Patienten, die keinen latenten oder manifesten Skorbut aufwiesen, unter Testbedingungen aber eine erhöhte Kapillarfragilität zeigten, wurden mit Cebion-Kautabletten behandelt. Die Tagesdosis betrug I500 mg L-Ascorbinsäure und lag somit weit über dem allgemein angegebenen physiologischen Bedarf von 50 - I00 mg pro Tag. Während der Zeit der Medikation traten keine Nebenwirkungen oder Unverträglichkeitserscheinungen auf. Die vorher pathologisch erhöhten Petechienzahlen von 4 Patienten gingen auf Normalwerte zurück. Dabei ist zu berücksichtigen, daß 2 dieser Patienten an einem seborrhoisch-mikrobiellen Ekzem litten, das im Laufe der Abheilung ohnehin, d.h. ohne Gabe gefäßwirksamer Medikamente, zur Normalisierung der Kapillarresistenz führt (siehe Tabelle 7).

Bei 6 Patienten blieb die Kapillardurchlässigkeit erhöht oder nahm weiter zu. Diese Befunde stimmen überein mit den Untersuchungen von Szent-Györgyi und Mitarbeitern (2), die die Wirkungslosigkeit der Ascorbinsäure bei hämorrhagischen Diathesen erkannten. Ebenso konnte Franke (7) keinen oder nur einen geringen Effekt des Vitamin C bei verminderter Kapillarresistenz ohne sichtbare Zeichen von Skorbut oder Möller-Barlow-Erkrankung feststellen. Nach seinen Untersuchungen führten langdauernde Fruchtsaftkuren zu einer Normalisierung der Kapillardichte.

Nach Stepp, Kühnau und Schröder (33) hat das Vitamin C nur bei latentem oder manifestem Skorbut eine Gefäßwirkung im Sinne einer Abdichtung der Kapillaren.

b) IO Patienten wurden eine Woche lang mit 4 Tabletten Birutan (entsprechend 200 mg Rutin) pro Tag behandelt, die

von allen gut vertragen wurden.Bei 3 Patienten gingen die pathologisch erhöhten Petechienzahlen auf Normwerte zurück, während bei den restlichen 7 die verminderte Kapillarresistenz bestehen blieb oder z.T. erheblich weiter abnahm.

Diese Befunde stehen im Gegensatz zu Untersuchungen von Szent-Györgyi u. Mitarb.(2),Ruszyák und Benko(30) sowie Shanno(32),stimmen jedoch mit Ergebnissen von Franke(7) überein,der bei Vitamin P eine Wirkung im Sinne einer Kapillarabdichtung nicht beobachten konnte.Clark und Mac Kay(4) sprechen dem Rutin jede physiologische Bedeutung ab,weshalb sie seine Vitaminnatur anzweifeln. Befunde von Gábor(9)sprechen für eine Wirkung von Rutin nur bei subkutaner Injektion.

c) 9 Patienten nahmen eine Woche lang 8 CBC/X-Dragées pro Tag ein,deren genaue chemische Zusammensetzung noch ungeklärt ist,die aber nach Angabe der Firma Bioflavonoide als Wirkstoffkomplex enthalten.Bei einem Patienten mußte das Pharmakon wegen auftretender Unverträglichkeitserscheinungen(Diarrhoen)am 4.Tag abgesetzt werden.Während der Medikation war in keinem Fall eine eindeutige Normalisierung der Kapillarresistenz zu beobachten.Bei 9 Patienten schwankten die Petechienzahlen um den Ausgangswert,während sie bei einem Patienten erheblich zunahmen.

Die Ergebnisse der Erprobung von CBC/X-Dragées entsprechen etwa denen bei Birutan.Eine gleichartige Wirkung beider Medikamente war zu erwarten,da Rutin und andere Bioflavonoide zu den Substanzen mit Vitamin P-artiger Wirkung gerechnet werden.

d) IO Patienten nahmen eine Woche lang das Kombinationspräparat Hespidon ein,und zwar jeweils 6 Dragées pro Tag(Zusammensetzung siehe Tabelle I).Während der Zeit der Medikation traten keine Nebenwirkungen oder Unverträglichkeitserscheinungen auf.Bei 2 Patienten normalisierte sich die Kapillarresistenz,bei 5 Patienten nahmen die Petechienzahlen zwar ab,erreichten aber keine Normalwerte.Ein Patient

zeigte keine Beeinflussung seiner Resistenz,während sie bei einem anderen weiter abnahm.
Ein Patient mit einem Adalin-Exanthem zeigte vor der Medikation eine solche Herabsetzung seiner Kapillarresistenz,daß sich unter Testbedingungen ein Erythem ausbildete,das einzelne Petechien nicht erkennen ließ.Dieses Erythem zeigte während der Hespidon-Gaben keine Intensitätsabnahme,während unter Hespidon als alleiniger Therapie die Effloreszenzen des Adalin-Exanthems zurückgingen.
Die Ergebnisse zeigen,daß unter Hespidon-Gabe bei 7 Patienten ein Rückgang der z.T. erheblich erhöhten Petechienwerte zu verzeichnen war,während sich bei nur 2 Patienten die Resistenzen normalisierten.Jedoch liegen auch ihre Werte an der oberen Grenze der Norm,da in einer früheren Dissertation bei gesunden Versuchspersonen Werte zwischen 0 und IO gefunden worden waren.
e) 5 Patienten,die außer ihrer Hautaffektion und verminderter Kapillarresistenz einen Leberschaden mit pathologisch erhöhten GPT- und GOT-Werten aufwiesen,wurden eine Woche lang mit 6 Kapseln Essentiale 303 pro Tag behandelt.Dabei wurde von dem Gedanken ausgegangen,daß bei bestehendem Leberschaden eine Verminderung der Kapillarresistenz auftritt,deren Entwicklung unter der Gabe eines Leberschutz-Präparates beobachtet werden sollte.
Dabei normalisierte sich bei 2 Patienten die Kapillarresistenz in der Zeit der Medikation,während sie bei den restlichen 3 Patienten pathologisch vermindert blieb.Wegen der geringen Anzahl der Fälle ist allerdings keine allgemeine Aussage möglich.
f) Bei 8 Patienten mit erniedrigter Kapillarresistenz wurde der Verlauf der Petechienanzahl ohne Einfluß gefäßaktiver Medikamente verfolgt.Ihre Resistenzen wurden zu Beginn des stationären Aufenthalts,im abklingenden Stadium ihrer Hauterkrankung und im klinisch geheilten Zustand geprüft.
Dabei ergab sich,daß sich die Resistenzwerte aller unter-

suchten Patienten weitgehend normalisierten. Sie erreichten Petechienzahlen zwischen IO und 20, während bei Gesunden im dermatologischen und internistischen Sinne Werte zwischen 0 und IO als normal erkannt worden waren.
Bei den Patienten 5 und 6 (siehe Tabelle 7)stiegen die Petechienzahlen zwischenzeitlich an. In dieser Zeit exacerbierte das seborrhoisch-mikrobielle Ekzem der beiden Patienten akut. Mit der weiteren Normalisierung ihres Hautbefundes ging dann auch eine weitgehende Normalisierung ihrer Kapillarresistenzwerte einher, was zeigt, daß die verstärkte Durchlässigkeit in direktem Zusammenhang mit ihrer Hautaffektion stand.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit wurden Medikamente geprüft, denen eine kapillarabdichtende Wirkung zugeschrieben wird.
Zu Beginn wurde eine Übersicht über verschiedene Substanzen gegeben, die einen Einfluß auf die Kapillarwand im Sinne einer Erhöhung oder Verminderung ihrer Durchlässigkeit haben sollen.
Es wurden Untersuchungen an 53 Patienten der Universitäts-Hautklinik Tübingen angestellt, die eine verminderte Kapillarresistenz aufwiesen. 45 Patienten wurden mit jeweils einem der folgenden Medikamente behandelt:
1) Cebion (Merck)
2) Birutan (Merck)
3) CBC/X (Madaus)
4) Hespidon (Robisch)
5) Essentiale 303 (Nattermann).
Bei 8 Patienten wurde der Verlauf der zu Beginn verminderten Kapillarresistenz ohne medikamentöse Beeinflussung verfolgt.
Die Untersuchungen wurden mit dem Kapillarresistometer nach Küchmeister und Schärfe durchgeführt. Es wurde jeweils ein konstanter Unterdruck von 150 mm Hg über 15 Minuten eingestellt.
Unter Cebion normalisierte sich die Kapillarresistenz von 4 aus einem Kollektiv von 10 Patienten. Doch bleibt offen, ob es sich hierbei nicht zum Teil um Spontanremissionen handelt.
Unter Birutan-Therapie normalisierten sich 3 von 10 Resistenzwerten, während CBC/X keinen Einfluß auf die Dichte der Kapillarwand beobachten ließ.
Hespidon führte bei 2 der untersuchten 10 Patienten zu einer Normalisierung, bei 5 Patienten zu einem Anstieg der Kapillarresistenz, die jedoch unterhalb der physiologischen Norm

blieb.
Unter Essentiale 303 nahm bei 2 Patienten die Kapillarfragilität ab, 3 der untersuchten 5 Patienten zeigten keine Beeinflussung.
Die Verlaufskontrolle bei 8 unbehandelten Patienten ergab in allen Fällen ein Absinken der Petechienzahlen auf subnormale Werte synchron mit der Besserung des Hautbefundes.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß keinem der geprüften Präparate eine mit der oben beschriebenen Methode eindeutig nachweisbare Wirkung auf die Kapillarwand im Sinne einer Erhöhung ihrer Resistenz zukommt.

VII. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

I) Abt, A.F., S. von Schuching a. J.H. Roe: Connective tissue studies. III. Ascorbic acid, collagen and hexosamine distribution and histology of connective tissue in scars produced in guinea pigs on various vitamin C dietary levels following wounding by abdominal incision. J. Nutr. 70, 427-437 (1960)

2) Armentano, L., A. Bentsáth, J. Béres, St. Ruszyák u. A. Szent-Györgyi: Über den Einfluß von Substanzen der Flavongruppe auf die Permeabilität der Kapillaren-Vitamin P. Dtsch. med. Wschr. 62, 1325-1328 (1936)

3) Chiari, R. u. H. Januschke: Hemmung von Transsudat-und Exsudatbildung durch Calciumsalz. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 65, 120-127 (1911)

4) Clark, W.G. a. E.M. Mac Kay: Effect of flavonoid vitamin P-like substances on histamine toxicity, anaphylactic shock, histamine enhanced capillary permeability to dye, and bleeding time; with data of toxicity of flavonoids. J. Allergy 21, 133-147 (1950)

5) Crandon, J.H., C.C. Lund a. D.B. Dill: Experimental human scurvy. New. Engl. J. Med. 223, 353-358 (1940)

6)Elster,S.K., M.E.Freeman a. E.L.Lowry : Action of tripelenamine on hyaluronidase in albino rat. J.Pharmacol.exp.Ther. 96,332-337(I949)

7)Franke,H. : Die Wirkung von Vitamin C,Vitamin P und Fruchtsaftkuren auf die Capillarresistenz bei verschiedenen Erkrankungen. Z.klin.Med. I35,283-3I5(I939)

8)Fujimoto,D. a. N.Tamiya : Incorporation of I8 O from air into hydroxyproline by chick embryo. Biochem.J. 84,333-335(I962)

9)Gábor,M. : Neuere Ergebnisse in der Erforschung kapillarresistenzbeeinflussender Pharmaka. Pharmazie 20,490-49I(I965)

I0)Göthlin,G. : Methode zur Bestimmung der Festigkeit der Hautcapillaren und zu indirekter Beurteilung des individuellen C-Vitaminstandards. Klin.Wschr. II,I469-I47I(I932)

II)Gottron,H. : Kreislaufstörungen und Hämorrhagien der Haut. In:Arzt und Zieler:Haut-und Geschlechtskrankheiten,2.Band,S.I-66 Berlin:Urban u. Schwarzenberg I935

I2)Gould,B.S. : Ascorbic acid and collagen fiber formation. Vitam. and Horm. I8,89-I20(I960)

I3)Griffith jr.,J.Q., J.F.Couch a. M.A.Lindauer: Effect of rutin on increased capillary fragility in man. Proc.Soc.exp.Biol.(N.Y.) 55, 228-232 (I944)

I4)Hartmann,J.: Die Kapillarresistenz unter dem Einfluß von Calcium-Vitamin C und Rutin. Ärztl.Wschr. I7,407-409 (I953)

I5)Hübner,K.A., R.Gersing u. H.Schumacher: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Hyaluronidase-Wirkung auf die Kapillarwände. Ärztl.Wschr. 7,9I3-9I6 (I952)

I6)Jeney,A.v. u. E.Törö: Die Wirkung der Ascorbinsäure auf die Faserbildung in Fibroblastenkulturen. Virchows Arch.path.Anat. 298, 87-97 (I936/37)

I7)Knoll,H., W.Wilbrandt u. F.Wyss: Was bedeuten kurzfristige Kapillarresistenz-Änderungen? Helv.med.Acta I6,443-464 (I949)

I8)Küchmeister,H.: Die Methoden der Kapillarpermeabilitätsprüfung und ihre klinische Anwendung. In:Bartelsheimer u.Küchmeister: Kapillaren und Interstitium. Stuttgart:Thieme I955,S.I25-I38

I9)Küchmeister,H. u. W.Schärfe: Das Kapillarresistometer,ein Apparat zur Messung der Kapillarresistenz und seine klinische Anwendung. Dtsch.med.Wschr. 75,3I6-3I8 (I950)

20)Kühnau,J. :Steuerungsmechanismen für den Stoffaustausch durch die Kapillarwand. In:Bartelsheimer u. Küchmeister: Kapillaren und Interstitium. Stuttgart:Thieme I955,S.99-I05

2I)Lee,R.E. a.N.Z.Lee :The peripheral vascular system and its reaction in scurvy. An experimental study. Amer.J.Physiol. I49,465-475 (I947)

22)Levitan,B.A. :The biochemistry and clinical application of Vitamin P. New Engl.J.Med. 24I,780-789 (I949)

23)Mayer,R. :Hyaluronidase and inflammation of skin. Ann.N.Y.Acad.Sci. 52,I040-I045 (I950)

24)Mayer,R. a. F.C.Kull Influence of pyribenzamine and :antistine upon action of hyaluronidase. Proc.Soc.exp.Biol.(N.Y.) 66, 392-398 (I947)

25)Meyer,H.H. :Über die Wirkung des Kalkes. Münch.med.Wschr.57,2277-2278 (I9I0)

26)Møller,K.O. :Pharmakologie,3.Aufl. Basel-Stuttgart:Schwabe I958

27)Prockop,D., A.Kaplan a. S.Udenfried Oxygen-I8 studies on the conversion of proline to collagen hydroxyproline. :Arch.Biochem. I0I,499-503 (I963)

28)Robertson,W.van B. :The biochemical role of ascorbic acid in connective tissue. Ann.N.Y.Acad.Sci. 92,I59-I67 (I96I)

29)Robson,H.N. a. J.J.R. Duthie :Capillary resistance and adrenocortical activity. Brit.med.J. 2,97I-977 (I950)

30)Ruszyák,St. u. A.Benko Die Vitaminnatur der Flavone. :Klin.Wschr. 20,I265-I267 (I94I)

3I)Schneider,W. u. H.Staudinger Zum Wirkungsmechanismus von Vitamin C. :Klin.Wschr. 42,879-884 (I964)

32)Shanno,R.L. :Rutin:new drug for treatment of increased capillary fragility. Amer.J.med.Sci. 2II,539-543 (I946)

33)Stepp,W., J.Kühnau u. H.Schröder Die Vitamine und ihre klinische Anwendung. :7.Aufl.,2.Bd. Stuttgart:Enke I944

34)Thies,H.A. :Die Methoden der Kapillarresistenz- und -fragilitätsprüfung(unter Berücksichtigung der Antikoagulantien). In:Bartelsheimer u.Küchmeister: Kapillaren und Interstitium. Stuttgart:Thieme I955,S.I58-I62

35)Zweifach,B.W., E.Shorr a. M.M.Black Influence of adrenal cortex on behavior of terminal vascular bed. :Ann.N.Y.Acad.Sci. 56,626-633 (I953)

Herrn Professor Dr. med. Wilhelm Schneider möchte ich am Schluß dieser Arbeit meinen Dank dafür aussprechen, daß ich in seiner Klinik die für diese Arbeit notwendigen Untersuchungen durchführen durfte.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Hagen Tronnier für die Überlassung des Themas und das stets wohlwollende und fördernde Interesse, das er meiner Arbeit entgegenbrachte.

L E B E N S L A U F

Am I7. IO. I944 wurde ich, Wolfgang Pampus, als zweites Kind des praktischen Arztes Dr. med. Erich Pampus und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Nitsche, in Essen geboren. Ich habe noch eine ältere Schwester.
Von I95I bis I955 besuchte ich die Volksschule in Essen und wechselte dann auf das neusprachliche Humboldt-Gymnasium über, das ich bis zur Untersekunda einschließlich besuchte. Ab I96I besuchte ich den neusprachlichen Zweig des Helmholtz-Gymnasiums, auf dem ich I964 die Reifeprüfung bestand. Im Sommersemester I964 begann ich in Tübingen mit dem Medizinstudium. Im Juli I965 bestand ich das Vorphysikum und im April I967 das Physikum.
Das erste klinische Semester studierte ich in Kiel und kehrte dann nach Tübingen zurück.
Am I. 8. I970 schloß ich nach sechs klinischen Semestern mein Staatsexamen ab.

Druck: Polyfoto Dr. Vogt KG
Stuttgart 1, Königstraße 51
Telefon 295681

Druck: Polyfoto Dr. Vogt KG
Stuttgart 1, Königstraße 51
Telefon 295681